

10/543004

JC14 Rec'd PCT/PTO 22 JUL 2005.

Docket No.: 1169-038

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of

Martial RUAT *et al.*

: Confirmation No.: *Not Yet Assigned*

U.S. Patent Application No. *Not Yet Assigned*

: Group Art Unit: *Not Yet Assigned*

Filed: *Herewith*

: Examiner: *Not Yet Assigned*

For: NOVEL USE OF MIFEPRISTONE AND DERIVATIVES THEREFOR AS
HEDGEHOG PROTEIN SIGNALING PATHWAY MODULATORS AND
APPLICATIONS OF SAME

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

In accordance with the provisions of 35 U.S.C. 119, Applicants hereby claim the priority of *France Patent Application No. PCT/FR2004/000151 filed January 22, 2004*, and under 35 U.S.C. 119, Applicants hereby claim the priority of *France Patent Application No. 03 00646 filed January 22, 2003*.

Respectfully submitted,

LOWE HAUPTMAN & BERNER, LLP



William E. Beaumont
Registration No. 30,996

1700 Diagonal Road, Suite 310
Alexandria, Virginia 22314
(703) 684-1111 WEB/sj
Facsimile: (703) 518-5499
Date: July 22, 2005



REC'D 15 APR 2004

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 27 JAN. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine Planche'.

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 en/ 210502

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU		Réserve à l'INPI 22 JAN 2003 75 INPI PARIS 0300646	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		22 JAN. 2003	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> BLO/HLP/cp644/95FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
[2] NATURE DE LA DEMANDE		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° <input type="text"/>	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		N° <input type="text"/>	Date <input type="text"/>
[3] TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ET DE SES DERIVES COMME MODULATEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION DES PROTEINES HEDGEHOG ET SES APPLICATIONS.			
[4] DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
[5] DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement public	
N° SIREN		<input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue	3 rue Michel-Ange	
	Code postal et ville	17 579 41 PARIS Cedex 16	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		N° de télécopie <i>(facultatif)</i>	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{me} page

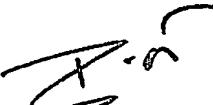
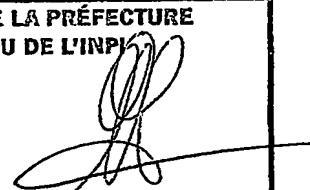
BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	22 JAN 2003
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0300646

DB 540 W / 210502

[Q] MANDATAIRE (s'il y a lieu)	
Nom : ORES	
Prénom : Béatrice	
Cabinet ou Société : CABINET ORES	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel :	
Adresse	Rue : 36 rue de St Petersbourg
	Code postal et ville : 75008 PARIS
	Pays : FRANCE
N° de téléphone (facultatif) : 01.53.21.11.00.	
N° de télécopie (facultatif) : 01.53.21.08.88.	
Adresse électronique (facultatif) : ores@cabinet-ores.com	
[V] INVENTEUR (S) <small>Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques</small>	
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
[Q] RAPPORT DE RECHERCHE	
Établissement immédiat ou établissement différé : <input checked="" type="checkbox"/> <small>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</small>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) : <input type="checkbox"/> <small>Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt</small> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
[Q] RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <small>Uniquement pour les personnes physiques</small> <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/>	
[W] SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint : <input type="checkbox"/> La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe : <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes :	
[M] SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <small>(Nom et qualité du signataire)</small> Le Mandataire,  Béatrice ORES (n° 92-4046)	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention est relative à une nouvelle utilisation de la mifépristone et de ses dérivés comme modulateurs de la voie de signalisation des protéines Hedgehog, ainsi qu'à ses applications pour le traitement de pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de cette voie.

5 La voie de signalisation des protéines Hedgehog joue un rôle essentiel dans le développement de nombreux tissus embryonnaires, en particulier au niveau du système nerveux et serait impliquée dans le maintien et la réparation tissulaire chez l'adulte.

Le gène Hedgehog (*Hh*), isolé chez la drosophile puis chez les 10 vertébrés code pour une famille de protéines de signalisation sécrétées et très conservées, les protéines Hedgehog (*Hb*), qui jouent le rôle de morphogènes dans de nombreux tissus (Pour une revue voir : Ingham et al., Genes Dev., 2001, 15, 3059-3087 ; Marti et al., Trends Neurosci, 2002, 25, 89-96 ; Weschler et al., Annu Rev Neurosci, 2001, 24, 385-428). Les protéines *Hh* sont synthétisées sous la forme de 15 précurseurs immatures d'environ 45 kDa autoprocessés en une forme amino-terminale active (*HhNp* pour *N-terminal processed domain*), doublement modifiée par l'addition de deux lipides : un résidu cholestérol (liaison ester carboxy-terminale) et un palmitate (liaison amide amino-terminale). Chez les mammifères, il existe trois familles de protéines *Hh* : Sonic (*Shh*), Indian (*Ihh*) et Desert (*Dhh*). *Shh* 20 participe à la ventralisation du tube neural en spécifiant le phénotype précoce de plusieurs types neuronaux le long de la ligne médiane ventrale (motoneurones de la moelle épinière, neurones dopaminergiques ou cholinergiques) et en induisant la génération des précurseurs oligodendrocytaires à partir de la moelle épinière ventrale. Par ailleurs, *Shh* induit la survie des neurones gabaergiques et 25 dopaminergiques, oriente le devenir des précurseurs sérotoninergiques et prévient la mort des neurones dopaminergiques provoquée par la toxine MPP. Il induit enfin la prolifération des précurseurs des cellules granulaires dans le cervelet post-natal précoce. Les autres membres de la famille Hedgehog, participent quant à eux, respectivement au développement du tissu osseux (*Ihh*), des testicules et des nerfs 30 périphériques (*Dhh*).

Plus récemment la voie *Shh* a été identifiée dans le cerveau adulte, où la forme active amino-terminale de la molécule est exprimée dans de nombreuses

régions du système nerveux mature, à un niveau plus élevé que celui rencontré au cours de la période post-natale précoce (Traiffort et al., Eur. J. Neurosci. : 1999 : 11, 3199-3214 et 2001, 14, 839-850). Bien que les rôles de Shh chez l'adulte ne soient pas complètement élucidés, il est d'abord apparu, à l'image d'autres molécules neurotrophiques, comme un facteur capable de promouvoir la survie et le maintien du phénotype des cellules du système nerveux (Reilly et al., Mol. Cell. Neurosci., 2002, 19, 88-96 ; Charytoniuk et al., Eur. J. Neurosci., 2002, 16, 2351-2357). Dans des conditions pathologiques, telles qu'un modèle de la maladie de Parkinson ou un modèle de neuropathie périphérique, Shh est capable, de préserver les projections axonales des neurones dopaminergiques dans le striatum ou d'améliorer le temps nécessaire à la récupération motrice consécutive à l'écrasement du nerf sciatique (Tsuboi et al., Exp. Neurol., 2002, 173, 95-104 ; Pepinski et al., J. Pharm. Sci., 2002, 91, 371-387). .

La réponse cellulaire au morphogène Hedgehog est contrôlée par les produits d'expression du gène *Patched* (*Ptc*), un gène suppresseur de tumeurs, et du proto-oncogène *Smoothened* (*Smo*) ; toutefois, le mécanisme exact de la régulation de la voie Hedgehog n'est pas complètement élucidé. Chez les mammifères il existe deux gènes *Patched* codant respectivement pour *Ptc1* et *Ptc2*, des glycoprotéines à 12 domaines transmembranaires, homologues à des transporteurs bactériens. Le produit du gène *Smo* qui code pour une protéine de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, ne possède aucun ligand endogène connu. En l'absence de Hedgehog, *Ptc* bloquerait l'activité constitutive de *Smo*. La liaison de Hedgehog à *Ptc* leverait cette inhibition et permettrait la transduction du signal par l'intermédiaire de *Smo*. Le mécanisme de régulation de l'activité de *Smo* par *Ptc*, chez les mammifères, pourrait faire intervenir une molécule transportée par *Ptc* et interagissant avec *Smo* (Taipale et al., Nature, 2002, 418, 892-896). L'activation des facteurs de transcription *Gli* est impliquée dans la cascade d'événements résultant de l'activité de *Smo*. La protéine transmembranaire de type I, *HIP* (Hedgehog Intercating Protein), constitue un autre récepteur des molécules Hedgehog qu'il lie avec une affinité comparable à celle de *Ptc* ; *HIP* a été proposé comme un régulateur négatif de la voie (Ingham et al., précité ; Ho et al., Curr. Opin. Neurobiol., 2002, 12, 57-63; Taipale et al., Nature, 2001, 411, 349-354). En outre, les produits du

gène *dispatched (disp)*, notamment DispA seraient impliqués dans le relargage et l'accumulation dans le milieu extracellulaire des protéines Hedgehog sous forme soluble (Ma et al., Cell, 2002, 111, 63-75).

Des dysfonctionnements de la voie de signalisation Shh ont été
5 associés à de nombreux cancers, en particulier à la suite de la caractérisation de *Ptc* comme gène suppresseur de tumeur. En effet, des mutations inactivatrices de *Ptc* sont associées au Syndrome de Gorlin ou naevomatose basocellulaire, une maladie autosomale dominante caractérisée par des malformations cranofaciales et cérébrales, mais surtout par une incidence élevée de diverses tumeurs, plus particulièrem
10 ent des carcinomes basocellulaires au niveau cutané et des médulloblastomes, au niveau cérébral. Des souris hétérozygotes pour le gène *Ptc* développent des tumeurs du cervelet suggérant qu'une modification de la voie Shh est à l'origine de ces tumeurs (Goodrich et al., Science, 1997, 277, 1109-1113).

Des mutations des gènes *Ptc* ou *Smo* humains sont également
15 observées dans des tumeurs primitives neuroectodermiques du système nerveux central, principalement des médulloblastomes (30 % des cas), mais aussi dans des formes sporadiques de carcinomes basocellulaires (40 % et 20 %, respectivement pour *Ptc* et *Smo*). En outre, des mutations de Shh (H133Y) sont également associées, à des carcinomes basocellulaires. Les mutations de *Smo* qui concernent principalement deux acides aminés situés dans le septième domaine hydrophobe du récepteur (W535L et S533N), induisent une activation constitutive de la voie qui échappe au contrôle négatif de *Ptc*. En revanche, celles de *Ptc* conduisent à une diminution de l'inhibition qu'il exerce sur *Smo* en l'absence de Shh. Dans les deux cas, une activation de la voie Shh en résulte et conduit à une puissante activité mitogénique démontrée dans des cultures de précurseurs de cellules granulaires de cervelet en développement, et à un blocage de l'étape terminal de différenciation de ces neuroblastes (Traiffort et al., Eur. J. Neurosci., 1999, précité ; Charytoniuk et al., J. Physiol. Paris, 2002, 96, 9-16 ; Dahmane et al., Development, 1999, 126, 3089-3100 ; Wallace et al., Curr. Biol., 1999, 22, 103-114 ; Weshler-Reya et al.,
20 Neuron., 1999, 22, 103-114). De même l'expression de *Smo* portant une de ces mutations dans des souris transgéniques, conduit à la présence de carcinomes baso-

cellulaires, ce qui démontre l'implication directe de Smo dans le développement de ces tumeurs (Xie et al., Nature, 1998, 391, 90-92).

En dehors des carcinomes basocellulaires et des médulloblastomes, d'autres types de tumeurs ont été associées à un défaut de la voie de signalisation Hedgehog ; la localisation de ces tumeurs est étroitement corrélée aux sites d'expression des composantes de la voie au cours du développement embryonnaire. A titre d'exemple non-limitatif on peut citer : des cancers du sein et des méningiomes associés à des mutations de Ptc, et des glioblastomes associés à des mutations de Gli.

Du fait du rôle crucial de la voie de signalisation des protéines Hedgehog dans de nombreux processus physiologiques et par conséquent de l'importance des pathologies liées à son dysfonctionnement, les composantes de cette voie telles que les protéines Smoothened, Patched (Patched 1 et Patched 2), les protéines Dispatched (Dispatched 1 et Dispatched 2) ou bien encore la protéine HIP représentent des cibles pour la mise au point de nouvelles molécules capables de moduler (activer ou inhiber) cette voie et donc de réguler positivement ou négativement le développement [prolifération, différenciation, migration, survie (apoptose)] et/ou l'activité de cellules différencierées et de cellules souches, *in vitro* et/ou *in vivo* chez l'embryon ou chez l'adulte.

De telles molécules sont utiles dans le traitement des tumeurs associées à une hyperactivation de la voie Hedgehog : les tumeurs du tissu nerveux (médulloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogiomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes) et les tumeurs d'autres tissus (rein, vessie).

De telles molécules sont également utiles dans le traitement des pathologies de type neuro-dégénératif nécessitant un blocage de la voie Hedgehog (maladie de Parkinson, Chorée de Huntington, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, maladie du motoneurone), et des maladies dans lesquelles le blocage de la voie de signalisation Hedgehog pourrait être bénéfique comme le diabète.

De telles molécules sont également utiles dans le traitement médical ou chirurgical (chirurgie plastique ou réparatrice, greffe de tissus ou d'organes)

de nombreuses pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques, génétiques ou acquises -impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de la voie Hedgehog-, pour induire la formation, la régénération, la réparation et/ou l'augmentation de l'activité de tissus tels que de manière non-limitative : le tissu 5 nerveux [système nerveux central (cerveau, cerveau) et périphérique (neurones sensoriels, moteurs, sympathiques], l'os, le cartilage, les testicules, le foie, la rate, l'intestin, le pancréas, les reins, les muscles lisses et squelettiques, le cœur, les poumons, la peau et le système pileux, les muqueuses, les cellules sanguines et les cellules du système immunitaire. A titre d'exemple non-limitatif de ces pathologies, 10 on peut citer notamment les neuropathies et les maladies neuromusculaires associées, le diabète, l'alopécie, les brûlures, les ulcérations (peau et muqueuse) et les troubles de la spermatogénèse.

Différentes molécules, capables de moduler l'activité de la voie Hedgehog, ont été identifiées :

15 - les protéines Hedgehog et des polypeptides dérivés (fragments, variants..), notamment des agonistes et des antagonistes des protéines Hedgehog (Demande Internationale PCT WO 01/98344 au nom de BIOGEN) ; du fait de leur taille, ces protéines et les polypeptides dérivés ne peuvent pas passer la barrière hématoencéphalique et ne peuvent donc pas être administrés par voie systémique, 20 notamment pour le traitement des tumeurs cérébrales liées à une hyperactivation de la voie de signalisation des protéines Hedgehog. En outre, de telles molécules sont difficiles à produire et à purifier et sont peu stables,

25 - des molécules organiques hétérocycliques (Demande Internationale PCT WO 01/74344 au nom de CURIS et Chen et al., PNAS, 2002, 99, 14071-14076),

- des molécules hétérocycliques azotées (Demandes Internationales PCT WO 01/19800, WO 01/26644 et WO 02/30421 au nom de CURIS et Kamenetsky et al., J. Biol., 2002, 1, 1-19), et

30 - des stéroïdes végétaux dérivés de *Veratrum* spp (jervine, cyclopamine et cycloposine) et de *Solanum* spp. (solanidine), substitués en position 16, 17 ou 18 par une amine ou un dérivé d'amine, et du cholestérol : Brevet américain US 6,432,970 et Demandes Internationales PCT WO 99/52534 et WO 01/27135 au

nom de JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE ; Brevet américain US 6,291,516 et Demandes Internationales PCT WO 00/41545 au nom de ONTOGENY et Demande Internationale PCT WO 02/30462 au nom de CURIS ; Talpale et al., Nature, 2000, 406, 1005-1009 ; Berman et al., Science, 2002, 297, 5 1559-1561. Toutefois, la cyclopamine est un agent tératogène à l'origine d'holoprosencéphalie et de cyclopie pour l'embryon chez les mammifères et l'absence de toxicité, pour les mammifères, des autres composés dérivés de stéroïdes végétaux n'a pas été démontrée.

Il ressort de ce qui précède qu'il n'existe actuellement pas de molécule efficace pour le traitement des états pathologique nécessitant une modulation de l'activité de la voie de signalisation des protéines Hedgehog dont l'absence de toxicité ait été vérifiée par des essais cliniques chez l'Homme. En conséquence, les Inventeurs se sont donné pour but de pourvoir à des composés qui répondent mieux aux besoins de la pratique, notamment en ce qu'ils sont dépourvus de toxicité chez l'Homme et donc potentiellement utilisables en thérapie humaine.

Le Brevet européen EP 0 057 115 et le Brevet américain US 4,386,085 au nom de ROUSSEL-UCLAF décrivent des composés 19-nor stéroïdes substitués en position 11 β par un radical comprenant un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, possédant des propriétés anti-glucocorticoïde, progestomimétique ou anti-progestomimétique, androgène ou anti-androgène. Du fait de ces propriétés, l'utilisation de ces composés stéroïdes est préconisée pour : lutter contre les troubles liés à une hypersécrétion de corticoïdes, notamment pour lutter contre le vieillissement en particulier contre l'hypertension, l'athérosclérose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie, pour préparer des contraceptifs, pour lutter contre les dérèglements hormonaux, notamment les cancers hormonaux-dépendants, les aménorrhées, dysménorrhées et les insuffisances lutéales, ainsi que pour traiter les hypertrophies et le cancer de la prostate, l'hyperandrogénie, l'anémie, l'hirsutisme et l'acné.

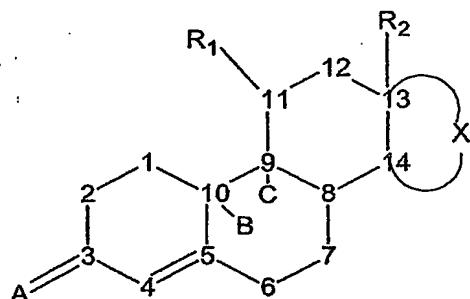
Parmi ces composés, la mifépristone (17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylamino phényl) 17 α -(prop-1-yanyl)estra-4,9-dien 3-one), également dénommée RU-486 ou RU-38486, est un 19-nor stéroïde substitué en position 11 β , par un radical comprenant un atome d'azote qui possède une activité antagoniste du

récepteur de la progestérone et également une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et une faible affinité pour les récepteurs des androgènes ; cette molécule a reçu une autorisation de mise sur le marché pour les interruptions volontaires de grossesse et des essais cliniques de phase II sont en cours pour le 5 traitement, chez les femmes ménopausées, de cancers du sein métastasés.

Les Inventeurs ont montré que la mifépristone et certains de ses dérivés qui diffèrent des stéroïdes dérivés de la cyclopamine précités en ce qu'ils ne possèdent pas de fonction amine primaire, secondaire ou tertiaire, ni de dérivés d'amine ou d'hétérocycle azoté, substitués en position 16, 17 et 18, sont de manière 10 surprenante, actifs sur la voie de signalisation des protéines Hedgehog.

Du fait de son absence de toxicité chez l'Homme, la mifépristone qui est utilisée en thérapie humaine dans différents pays depuis de nombreuses années, représente une alternative intéressante à la cyclopamine et à ses dérivés, pour le traitement des états pathologiques nécessitant une modulation (activation ou 15 inhibition) de l'activité de la voie de signalisation des protéines Hedgehog.

En conséquence, la présente invention a pour objet l'utilisation des composés de formule (I)



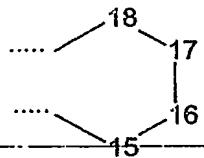
20

dans laquelle :

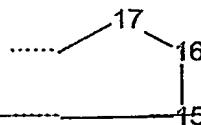
- R₁ représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone 11 étant un atome de carbone,

25 - R₂ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

- X de formule :



ou



5 représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi les radicaux : alkyle,

alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle en C₁-C₁₂, hydroxyle -OH, carbonyle $\text{C}=\text{O}$ ou

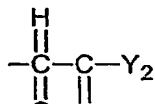
$\text{C}(=\text{O})\text{X}_1$, éther $\text{O}-\text{X}_2$, ester $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{X}_3$, oxycarbonyle $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{X}_4$, halogène, thiol,

thioéther $\text{S}-\text{X}_5$, sulfinyle $\text{S}(=\text{O})\text{X}_6$, sulfonyle $\text{S}(=\text{O})_2\text{X}_7$, ainsi que les alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle en C₁-C₁₂ substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyle

10 -OH, carbonyle $\text{C}=\text{O}$ ou $\text{C}(=\text{O})\text{X}_1$, éther $\text{O}-\text{X}_2$, ester $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{X}_3$, oxycarbonyle

$\text{C}(=\text{O})\text{X}_4$, halogène, thiol, thioéther $\text{S}-\text{X}_5$, sulfinyle $\text{S}(=\text{O})\text{X}_{10}$, sulfonyle $\text{S}(=\text{O})_2\text{X}_7$, avec X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆ et X₇ représentant des groupements alkyle en C₁-C₈, alkényle, alkynyle en C₂-C₈ ou des groupements aryle, aralkyle en C₆-C₁₅,

15 - le groupement C=A en position 3, représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement alcool -CH-OH, éther -CH-O-Y₁,



alkylcarboxylate $\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Y}_2$, C=NOH, C=NO-Y₃ ou un groupement CH₂, Y₁, Y₂ et Y₃ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, et

20 - B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde,

et des sels dérivés, pour la préparation d'un médicament capable de moduler (activer ou inhiber) la voie de signalisation des protéines Hedgehog, destiné au traitement des pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de cette voie.

5 Parmi les sels dérivés on peut citer les sels d'addition avec les acides des composés de formule I, comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, 10 glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou para-toluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, R₂ représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle.

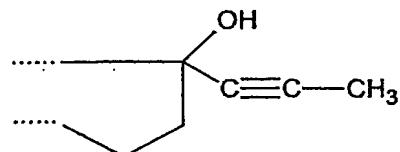
15 Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, X représente un cycle pentagonal éventuellement substitué.

Selon une disposition avantageuse de ce mode de réalisation, ledit cycle pentagonal est substitué par au moins un groupement alkényle ou alkynyle, de préférence par un groupement alkynyle, de préférence en position 17.

20 Avantageusement, ledit cycle pentagonal est en outre substitué par au moins un groupement hydroxyle.

De manière préférée, X représente le reste d'un cycle pentagonal de formule :

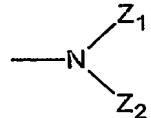
25



30 Selon encore un mode de réalisation avantageux de l'invention, R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote, sélectionné parmi :

- les R₁ qui représentent un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle comportant au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone comme un radical méthyle, éthyle ou n-propyle, notamment les radicaux 3,4-ou 2-pyridyle, les radicaux thiazolyle ou pipéridinyle, et

5 - les R₁ qui représentent un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine, notamment un radical phényle ou benzyle portant une fonction amine :

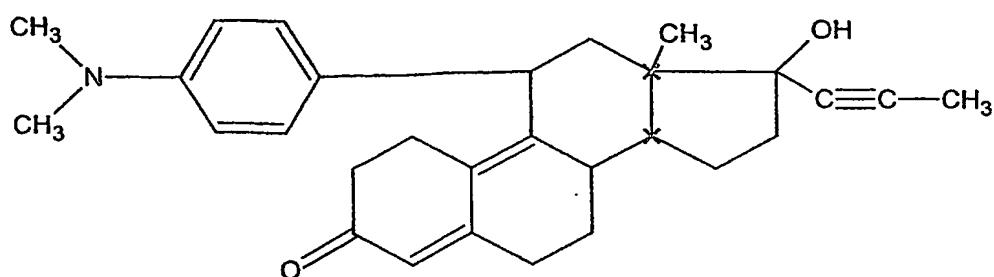


10 dans laquelle Z₁ et Z₂, identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, Z₁ et Z₂ pouvant être éventuellement réunis pour former un hétérocycle avec l'atome d'azote. De manière préférée, Z₁ et Z₂ représentent un radical alkyle en C₁-C₄, et préférentiellement un radical méthyle.

15 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le groupement C=A en position 3 représente un groupement oxo.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, B et C forment ensemble une double liaison.

20 Selon une disposition avantageuse des modes de réalisation précédents, ledit composé de formule (I) est le (17β-hydroxy 11β-(4-diméthylamino phényl) 25 17α-(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien 3-one de formule :



Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables sont produits comme décrit dans les Brevets européen 5 0 057 115 et américain 4,386,085.

Les composés de formule I et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables qui sont capables de moduler l'activité de la voie de signalisation des protéines Hedgehog sont utilisés dans le traitement des tumeurs associées à une hyperactivation de la voie Hedgehog, notamment les tumeurs du tissu 10 nerveux (médulloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendrogiomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes) et les tumeurs d'autres tissus (rein, vessie).

De tels composés sont également utilisés dans le traitement des 15 pathologies nécessitant un blocage de la voie Hedgehog, notamment des pathologies de type neuro-dégénératif comme la maladie de Parkinson, la Chorée de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la maladie du motoneurone ou bien d'autres pathologies dans lesquelles le blocage de la voie de signalisation Hedgehog pourrait être bénéfique, comme le diabète.

De tels composés sont encore utilisés dans le traitement médical 20 ou chirurgical (chirurgie plastique ou réparatrice, greffe de tissus ou d'organes) de nombreuses pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques, génétiques ou acquises-impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de la voie Hedgehog-, pour induire, à partir de cellules souches ou de cellules différencierées, la formation, la régénération, la réparation et/ou l'augmentation de l'activité de tissus 25 tels que de manière non-limitative : le tissu nerveux [système nerveux central (cerveau, cerveau) et périphérique (neurones sensoriels, moteurs, sympathiques], l'os, le cartilage, les testicules, le foie, la rate, l'intestin, le pancréas, les reins, les

muscles lisses et squelettiques, le cœur, les poumons, la peau et le système pileux, les muqueuses, les cellules sanguines et du système immunitaire. A titre d'exemple non-limitatif de ces pathologies, on peut citer notamment les neuropathies et les maladies neuromusculaires associées, le diabète, l'alopecie, les brûlures, les 5 ulcérations (peau et muqueuse) et les troubles de la spermatogénèse.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter, de la voie et du rythme d'administration, ainsi que de la nature et du poids de l'espèce à traiter (humaine ou animale) ; elle peut varier par exemple de 100 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

10 Les composés de formule (I) et leurs sels sont utilisés par voie digestive (orale, sublinguale), parentérale ou locale. Ils peuvent se présenter sous la forme de comprimés, simples ou dragéifiés, de gélules, de granules, de sirop, de suppositoires, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, d'aérosol, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

15 Dans ces formes galéniques, les composés de formule (I) sont incorporés à des excipients habituellement employés dans des compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

20 L'utilisation des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus et notamment de la mifépristone est plus avantageuse que celle des modulateurs de la voie de signalisation des protéines Hedgehog existants en ce que ces composés sont dépourvus de toxicité chez l'Homme et donc effectivement utilisables en thérapie humaine, contrairement à la cyclopamine et à ses dérivés, qui sont tératogènes.

25 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en œuvre de la mifépristone et de ses dérivés selon la présente l'invention, ainsi qu'aux dessins annexés dans lesquels :

30 - la figure 1 illustre l'inhibition, par la mifépristone, de la différenciation de cellules mésenchymateuses (lignée C3H10T1/2) induite par la protéine Sonic Hedgehog (Shh). Des cellules C3H10T1/2 non-transfectées (colonnes

blanches), et transfectées par le plasmide d'expression de la protéine Shh dénommé pRK5 (C3H10T1/2-SHH, colonnes grisées) sont traitées pendant 5 jours par la mifépristone (RU 38 486, 10 µM), la cyclopamine (10 µM) ou leurs véhicules respectifs, diméthylsulfoxyde (DMSO) ou éthanol (EtOH), ou non-traitées. La différenciation des cellules C3H10T1/2 qui s'accompagne d'une induction de l'activité phosphatase alcaline est ensuite évaluée par mesure de la densité optique à 415 nm, en présence du substrat de la phosphatase alcaline, le para-nitrophénylphosphate. Les valeurs indiquées correspondent à la moyenne ± erreur standard ($n = 4$), et

- la figure 2 illustre la courbe dose-effet de l'inhibition de la différenciation des cellules C3H10T1/2 par la mifépristone. Des cellules C3H10T1/2 transfectées par le plasmide d'expression de la protéine Shh dénommé pRK5, sont traitées pendant 5 jours par des quantités croissantes de mifépristone (RU 38 486, 1 nM à 10 µM) ou non-traitées. L'inhibition de la différenciation des cellules C3H10T1/2 est exprimée par le pourcentage d'activité phosphatase alcaline, par rapport aux cellules non-traitées (activité maximale = 100 %). Les valeurs indiquées correspondent à la moyenne ± erreur standard ($n = 4$) de deux expériences indépendantes. La concentration inhibant 50 % de la différenciation cellulaire (IC_{50}) est de $3,7 \mu M \pm 0,3 \mu M$.

EXEMPLE : EFFET DE LA MIFEPRISTONE SUR LA VOIE DE SIGNALISATION DES PROTEINES HEDGEHOG

L'effet de la mifépristone sur la voie de signalisation des protéines Hedgehog est déterminé par l'analyse de la différenciation de la lignée de cellules fibroblastiques pluripotentes C3H10T1/2, préalablement induite par la protéine ShhN, en présence ou en l'absence de mifépristone ou de cyclopamine, pour comparaison.

1) Matériels et méthodes

La lignée de cellules fibroblastiques pluripotentes C3H10T1/2 (ATCC) est cultivée dans les conditions recommandées par l'ATCC. Des cellules C3H10T1/2 ont été transfectées par le plasmide pRK5 codant pour la protéine Shh de souris (Taipale et al., Nature, 2001, 411, 349-354), à l'aide de phosphate de calcium, selon les protocoles classiques. Ensuite, les cellules ont été cultivées pendant 5 jours en présence de mifépristone (10 µM), de cyclopamine (10 µM) ou bien de volumes correspondants de leur véhicules respectifs, diméthylsulfoxyde (DMSO) et éthanol (EtOH), puis l'activité phosphatase alcaline induite par la différenciation des cellules

C3H10T1/2 en cellules musculaires, adipocytaires, chondrocytaires ou ostéoblastiques a été évaluée par mesure de la densité optique à 415 nm, en présence du substrat de la phosphatase alcaline, le para-nitrophénylphosphate. Alternativement, la courbe dose-réponse de la mifépristone a été déterminée dans les mêmes conditions expérimentales, en présence de concentrations croissantes de mifépristone (1 nM à 10 µM).

2) Résultats

a) Effet comparatif de la mifépristone et de la cyclopamine sur la différenciation des cellules C3H10T1/2

Les résultats présentés à la figure 1 montrent que l'augmentation de l'activité phosphatase alcaline d'un facteur 3 à 10 qui est induite par la surexpression de Shh, est complètement inhibée en présence de 10 µM de mifépristone ou de cyclopamine.

Ces résultats démontrent que la mifépristone, qui contrairement à la cyclopamine est dépourvue d'effet tératogène, est capable comme la cyclopamine de bloquer la différenciation de cellules mésenchymateuses, induite par la protéine Shh. La mifépristone représente donc un antagoniste de la voie de signalisation des protéines Hedgehog, dépourvu d'effet tératogène, utile pour le traitement des pathologies nécessitant un blocage de la voie Hedgehog comme le cancer, les maladies neurodégénératives et le diabète.

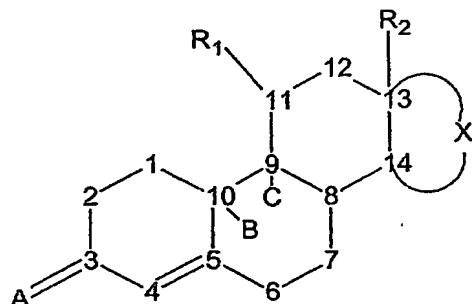
b) Courbe dose-effet de l'inhibition de la différenciation des cellules C3H10T1/2 par la mifépristone.

Les résultats présentés à la figure 2 qui confirment ceux présentés à la figure 1 montrent qu'une concentration de 10 µM de mifépristone inhibe complètement l'activation de la phosphatase alcaline induite par la surexpression de la protéine Shh. La concentration inhibant 50 % de la différenciation cellulaire (IC_{50}) est de $3,7 \mu M \pm 0,3 \mu M$.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écartez du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1°) Utilisation des composés de formule (I)



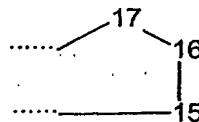
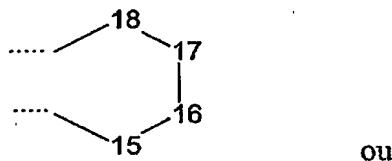
5

dans laquelle :

- R_1 représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone 11 étant un atome de carbone,

10 - R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

- X de formule :



15 représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal, saturé ou insaturé, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi les radicaux : alkyle,

alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle en C_1-C_{12} , hydroxyle $-OH$, carbonyle C=O ou

$\text{C}(=\text{O})\text{X}_1$, éther O-X_2 , ester $\text{C}(=\text{O})\text{O-X}_3$, oxycarbonyle $\text{O-C}(=\text{O})\text{X}_4$, halogène, thiol,

thioéther S-X_5 , sulfinyle $\text{S}(=\text{O})\text{X}_6$, sulfonyle $\text{S}(=\text{O})_2\text{X}_7$, ainsi que les alkyle, alkényle,

20 alkynyle, aryle, aralkyle en C_1-C_{12} substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyle

-OH, carboneyle $\text{C}=\text{O}$ ou $\text{C}(=\text{O})\text{X}_1$, éther O-X_2 , ester $\text{C}(=\text{O})\text{O-X}_3$, oxycarboneyle

O-C(=O)X_4 , halogène, thiol, thioéther S-X_5 , sulfinyle $\text{S}(=\text{O})\text{X}_{10}$, sulfonyle $\text{S}(=\text{O})_2\text{X}_7$, avec

$\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{X}_4, \text{X}_5, \text{X}_6$ et X_7 représentant des groupements alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_8$, alkényle, alkynyle en $\text{C}_2\text{-C}_8$ ou des groupements aryle, aralkyle en $\text{C}_6\text{-C}_{15}$,

5 - le groupement $\text{C}=\text{A}$ en position 3, représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement alcool CH-OH , éther CH-O-Y_1 ,

alkylcarboxylate $\begin{array}{c} \text{H} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{C}-\text{C}-\text{Y}_2$, $\text{C}=\text{NOH}$, $\text{C}=\text{NO-Y}_3$ ou un groupement $\text{CH}_2, \text{Y}_1, \text{Y}_2$ et Y_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, et

10 - B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, et des sels dérivés, pour la préparation d'un médicament capable de moduler (activer ou inhiber) la voie de signalisation des protéines Hedgehog, destiné au traitement des pathologies impliquant un dysfonctionnement tissulaire lié à une dérégulation de cette voie.

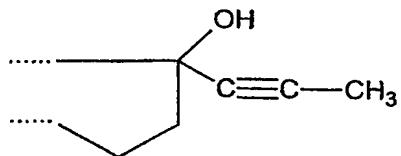
15 2°) Utilisation des composés selon la revendication 1, caractérisée en ce que R_2 représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle.

20 3°) Utilisation des composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que X représente un cycle pentagonal éventuellement substitué.

4°) Utilisation des composés selon la revendication 3, caractérisée en ce que ledit cycle pentagonal est substitué par au moins un groupement alkényle ou alkynyle, de préférence par un groupement alkynyle, de préférence en position 17.

25 5°) Utilisation des composés selon la revendication 3 ou la revendication 4, caractérisée en ce que ledit cycle pentagonal est en outre substitué par au moins un groupement hydroxyle.

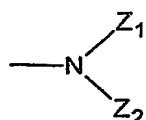
6°) Utilisation des composés selon la revendication 5, caractérisée en ce que X représente le reste d'un cycle pentagonal de formule :



5 7°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote, sélectionné parmi :

10 - les R₁ qui représentent un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, notamment un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, terbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle comportant au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone comme un radical méthyle, éthyle ou n-propyle,, notamment les radicaux 3,4-ou 2-pyridyle, les radicaux thiazolyle ou pipéridinyle, et

15 - les R₁ qui représentent un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine, notamment un radical phényle ou benzyle portant une fonction amine :



20

dans laquelle Z₁ et Z₂, identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, Z₁ et Z₂ pouvant être éventuellement réunis pour former un hétérocycle avec l'atome d'azote.

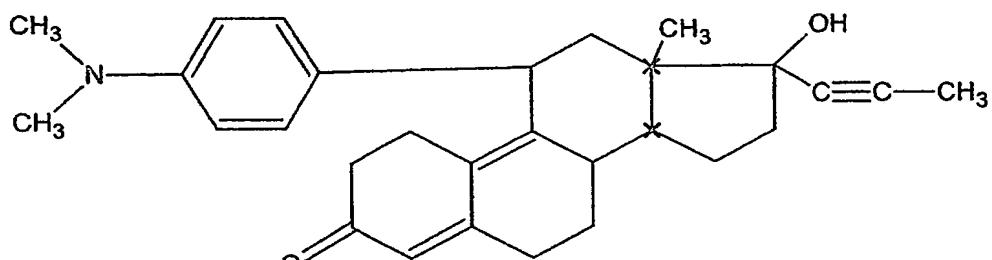
25 8°) Utilisation des composés selon la revendication 7, caractérisée en ce que Z₁ et Z₂ représentent un radical alkyle en C₁-C₄, et préférentiellement un radical méthyle.

9°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le groupement C=A en position 3 représente un groupement oxo.

5 10°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que B et C forment ensemble une double liaison.

11°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est le (17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylamino phényl) 17 α -(prop-1-ynyl)estra-4,9-dien 3-one de formule :

10



12°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné au traitement des tumeurs associées à une hyperactivation de la voie Hedgehog.

15

13°) Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que lesdites tumeurs sont choisies parmi les tumeurs du tissu nerveux (méduloblastomes, tumeurs primitives neuroectodermiques, glioblastomes, méningiomes et oligodendro-gliomes), les tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, trichoépithéliomes), les tumeurs des tissus musculaires et osseux (rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes) et les tumeurs d'autres tissus (rein, vessie).

20

14°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné au traitement des pathologies de type neuro-dégénératif.

25

15°) Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné au traitement du diabète.

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 313 @ W / 270601



Vos références pour ce dossier (facultatif)	BLO/HLP/cp644/95FR														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL															
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)															
NOUVELLE UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ET DE SES DERIVES COMME MODULATEURS DE LA VOIE DE SIGNALISATION DES PROTEINES HEDGEHOG ET SES APPLICATIONS.															
LE(S) DEMANDEUR(S) :															
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>RUAT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Martial</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>2 rue du Clos St Cyr</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[9 2 3 4 0] BOURG-LA-REINE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	RUAT	Prénoms		Martial	Adresse	Rue	2 rue du Clos St Cyr	Code postal et ville	[9 2 3 4 0] BOURG-LA-REINE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	RUAT													
Prénoms		Martial													
Adresse	Rue	2 rue du Clos St Cyr													
	Code postal et ville	[9 2 3 4 0] BOURG-LA-REINE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>TRAIFFORT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Elisabeth</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>21 rue Lalande</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[7 5 0 1 4] PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	TRAIFFORT	Prénoms		Elisabeth	Adresse	Rue	21 rue Lalande	Code postal et ville	[7 5 0 1 4] PARIS	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	TRAIFFORT													
Prénoms		Elisabeth													
Adresse	Rue	21 rue Lalande													
	Code postal et ville	[7 5 0 1 4] PARIS													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>FAURE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Hélène</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>84 allée des fours blancs</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[9 1 1 9 0] GIF-SUR-YVETTE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	FAURE	Prénoms		Hélène	Adresse	Rue	84 allée des fours blancs	Code postal et ville	[9 1 1 9 0] GIF-SUR-YVETTE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	FAURE													
Prénoms		Hélène													
Adresse	Rue	84 allée des fours blancs													
	Code postal et ville	[9 1 1 9 0] GIF-SUR-YVETTE													
Société d'appartenance (facultatif)															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)															
 Le 22 janvier 2003, Le Mandataire, Béatrice ORES (n° 92-4046)															

PCT/FR2004/000151

